

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: Invenzione Industriale
N. MI2003 A 002144



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Roma, li **23 DIC. 2003**

IL DIRIGENTE
Paola Giuliano
D.ssa Paola Giuliano

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione ALFA WASSERMANN S.p.A. codice 00556960375
 Residenza Alanno (Pescara)
 2) Denominazione _____ codice _____
 Residenza _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.
 via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) _____ gruppo/sottogruppo _____

"Forme polimorfe di rifaximina, processi per ottenerle e loro uso nelle specialità medicinali"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Viscomi Giuseppe C. 3) Braga Dario
 2) Campana Manuela 4) Confortini Donatella

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) _____
 2) _____

SCIoglimento RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 24
 Doc. 2) 1 PROV n. tav. 03
 Doc. 3) 10 RIS
 Doc. 4) 10 RIS
 Doc. 5) 10 RIS
 Doc. 6) 10 RIS
 Doc. 7) 10

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nomativo completo del richiedente

SCIoglimento RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

confronta singole priorità

8) attestati di versamento, totale Euro

Duecentonovantuno/80#

obbligatorio

COMPILATO IL 07/11/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bianchetti Giuseppe

CONTINUA SI/NO SI

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

MILANO

codice 1151

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 002144

Reg. A.

L'anno DUEMILATRE

il giorno SETTE

del mese di NOVEMBRE

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto per invenzione industriale, depositata con riserva di anticipata accessibilità al pubblico, e mi ha(hanno) fornito per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE IL RAPPRESENTANTE INFORMATO DEL CONTENUTO DELLA CIRCOLARE N.423 DEL 01.03.2001 E DELL'ART. 312 DEL D.L. N. 30 DEL 28.2.2001, DEPOSITO CON RISERVA DI LETTERA D'INCARICO.

IL DEPOSITANTE

M. CORONESI

FOGLIO AGGIUNTIVO n. 01 di totali 01

DOMANDA N

M/2003A/002144

REG. A

A. RICHIEDENTE (I)

			N.G.
<input type="checkbox"/>	Denominazione		<input type="checkbox"/>
	Residenza	codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione		<input type="checkbox"/>
	Residenza	codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione		<input type="checkbox"/>
	Residenza	codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione		<input type="checkbox"/>
	Residenza	codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione		<input type="checkbox"/>
	Residenza	codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione		<input type="checkbox"/>
	Residenza	codice	

E. INVENTORI DESIGNATI

	cognome nome		cognome nome
05	Cannata Vincenzo	<input type="checkbox"/>	
06	Severini Denis	<input type="checkbox"/>	
07	Righi Paolo	<input type="checkbox"/>	
08	Rosini Goffredo	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOGLIMENTO RISERVE	
					Data	N° Protocollo
<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>		

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bianchetti Giuseppe

G. Bianchetti

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO CENTRALE BREVETTI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2003 A 00 2144

REG. A

DATA DI DEPOSITO

07/11/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / /

D. TITOLO

"Forme polimorfe di rifaximina, processi per ottenerle e loro uso nelle specialità medicinali"

L. RIASSUNTO

L'oggetto dell'invenzione è costituito dalle forme cristalline polimorfe dell'antibiotico rifaximina (INN) denominate rifaximina α e rifaximina β , e da una forma a bassa cristallinità denominata rifaximina γ , utili nella produzione di specialità medicinali per uso orale e topico a base di rifaximina ed ottenute tramite un procedimento di cristallizzazione effettuato sciogliendo a caldo la rifaximina grezza in alcool etilico e facendo cristallizzare il prodotto per aggiunta di acqua ad una determinata temperatura e per un determinato periodo di tempo, seguito da un essiccamento eseguito in condizioni controllate fino al raggiungimento di un determinato contenuto in acqua nel prodotto finale.

M. DISEGNO



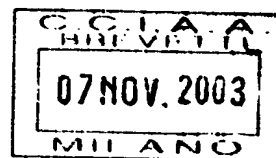
7150 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

GM/mc **"FORME POLIMORFE DI RIFAXIMINA, PROCESSI PER
OTTENERLE E LORO USO NELLE SPECIALITÀ MEDICINALI"**

a nome : **ALFA WASSERMANN S.p.A.** **MI 2003A002144**

con sede in: **Alanno (Pescara)**

* * *



Ambito dell'invenzione

La rifaximina (INN; si veda The Merck Index, XIII ed., 8304) è un antibiotico appartenente alla classe delle rifamicine, precisamente è una pirido-imidazo rifamicina descritta e rivendicata nel brevetto italiano IT 1154655, mentre il brevetto europeo EP 0161534 descrive e rivendica un processo per la sua produzione a partire dalla rifamicina O (The Merck Index, XIII ed., 8301).

Entrambi questi brevetti descrivono la purificazione della rifaximina in modo generico affermando che la cristallizzazione può essere effettuata in opportuni solventi o sistemi solventi e indicando sommariamente in alcuni esempi che il prodotto proveniente dalla reazione può essere cristallizzato dalla miscela alcool etilico/acqua 7:3 e può essere sottoposto ad essiccamento sia a pressione atmosferica che sotto vuoto senza specificare in alcun modo né le condizioni sperimentali di cristallizzazione e di essiccamento, né alcuna peculiare caratteristica cristallografica del prodotto ottenuto.

Semplicemente non era stata osservata la presenza di differenti polimorfi e quindi le condizioni sperimentali descritte in entrambi i brevetti erano state sviluppate allo scopo di ottenere un prodotto omogeneo di adeguata purezza dal punto di vista chimico, prescindendo dagli aspetti cristallografici del prodotto stesso.

Si è ora trovato, inaspettatamente, che esistono diverse forme polimorfe la formazione delle quali dipende, oltre che dal solvente, dalle condizioni di tempo e temperatura in cui vengono effettuate sia la cristallizzazione che l'essiccamento.

Queste forme polimorfe ordinate verranno, in seguito, convenzionalmente identificate come rifaximina α (figura 1) e rifaximina β (figura 2) sulla base dei rispettivi specifici diffrattogrammi, mentre la forma a bassa cristallinità con alto contenuto di componente amorfa sarà indicata nella presente domanda come rifaximina γ (figura 3).

Le forme polimorfe della rifaximina sono state caratterizzate attraverso la tecnica della diffrazione di raggi X da polveri.

L'aver identificato e caratterizzato queste forme polimorfe e, contemporaneamente, averne definito le condizioni sperimentali per ottenerle è molto importante per un composto dotato di attività farmacologica che, come la rifaximina, viene commercializzato come specialità medicinale, per uso sia umano sia veterinario. È noto infatti come il polimorfismo di un composto utilizzabile come principio attivo contenuto in una specialità medicinale possa influire sulle proprietà farmaco-tossicologiche del farmaco. Forme polimorfe diverse di un principio attivo somministrato come farmaco in forma orale o in forma topica possono modificarne numerose proprietà quali biodisponibilità, solubilità, stabilità, colore, compressibilità, scorrevolezza e lavorabilità con conseguente modifica dei profili di sicurezza tossicologica, efficacia clinica ed efficienza produttiva.

Quanto sopra riportato è autorevolmente confermato dal fatto che le autorità che presiedono alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in

commercio dei farmaci esigono che i metodi di produzione dei principi attivi siano standardizzati e controllati in modo tale da fornire risultati omogenei e consistenti in termini di polimorfismo dei lotti di produzione (CPMP/QWP/96, 2003 – Note for Guidance on Chemistry of new Active Substance; CPMP/ICH/367/96 – Note for guidance specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances; Date for coming into operation: May 2000).

La necessità della suddetta standardizzazione è stata ulteriormente avvalorata proprio nel settore degli antibiotici rifamicinici da Henwood S.Q., de Villiers M.M., Liebenberg W. e Lötter A.P. su Drug Development and Industrial Pharmacy, 26 (4), 403-408, (2000), che hanno constatato che lotti diversi di produzione della rifampicina (INN) preparati da produttori diversi si distinguono fra loro per il fatto di presentare caratteristiche polimorfiche differenti, in conseguenza delle quali mostrano differenti profili di dissoluzione con conseguente alterazione delle rispettive proprietà farmacologiche.

Applicando i procedimenti di cristallizzazione ed essiccamento genericamente enunciati nei precedenti brevetti IT 1154655 ed EP 0161534 si è trovato che in alcune condizioni sperimentali si ottiene la forma a bassa cristallinità della rifaximina mentre in altre condizioni sperimentali si ottengono le altre forme cristalline polimorfe della rifaximina. Inoltre si è trovato che alcuni parametri, assolutamente non descritti nei suddetti brevetti, quali ad esempio le condizioni di conservazione e l'umidità relativa dell'ambiente, hanno il sorprendente effetto di determinare la forma del polimorfo.

Le forme polimorfe della rifaximina che formano oggetto della presente domanda di brevetto non erano mai state né osservate né ipotizzate,

ritenendosi che in qualunque modo si fosse proceduto nell'ambito delle condizioni descritte si sarebbe ottenuto sempre un unico prodotto omogeneo, indipendentemente dalle condizioni di cristallizzazione, di essiccamento e di conservazione utilizzate.

È stato ora trovato che la formazione delle forme α , β e γ dipende sia dalla presenza di acqua nel solvente di cristallizzazione, sia dalla temperatura alla quale viene fatto cristallizzare il prodotto, sia dalla quantità di acqua presente nel prodotto al termine della fase di essiccamento.

Sono state quindi sintetizzate, e costituiscono oggetto dell'invenzione, la forma α , la forma β e la forma γ della rifaximina.

È stato inoltre trovato che la presenza di acqua nella rifaximina allo stato solido è reversibile, nel senso che possono verificarsi assorbimento e/o cessione di acqua nel tempo in presenza di condizioni ambientali adatte; in conseguenza di ciò la rifaximina è suscettibile di transizione da una forma ad un'altra, anche rimanendo allo stato solido, senza necessità di essere sciolta e cristallizzata di nuovo. Ad esempio il polimorfo α , acquistando per idratazione acqua fino ad un contenuto superiore al 4,5%, si trasforma nel polimorfo β , il quale a sua volta, perdendo per essiccamento acqua fino a giungere ad un contenuto inferiore al 4,5%, si trasforma nel polimorfo α .

Questi risultati hanno una rilevante importanza in quanto determinano le condizioni di produzione industriale di alcune fasi di lavorazione che potrebbero non essere considerate critiche per la determinazione del polimorfismo di un prodotto, quali ad esempio il lavaggio di un prodotto cristallizzato, oppure le condizioni di conservazione del prodotto finito, oppure le caratteristiche del contenitore in cui il prodotto è conservato.



Le forme suddette, α , β e γ , possono essere vantaggiosamente utilizzate come prodotti puri ed omogenei nella produzione di specialità medicinali contenenti rifaximina.

Come già detto, il processo di produzione di rifaximina da rifamicina O descritto e rivendicato in EP 0161534 è carente dal punto di vista della purificazione ed identificazione del prodotto ottenuto; anche dal punto di vista puramente sintetico esso mostra dei limiti per quanto riguarda, ad esempio, i tempi di reazione veramente lunghi, da 16 a 72 ore, molto poco adatti ad un uso industriale e inoltre perché non prevede la riduzione in situ della rifaximina ossidata che si può formare nella miscela di reazione.

Pertanto, un ulteriore oggetto della presente invenzione è un processo migliorato per la produzione industriale della rifaximina nelle forme α , β e γ , qui rivendicate come prodotti ed utilizzabili come principi attivi definiti ed omogenei nella preparazione delle specialità medicinali contenenti tale principio attivo.

Descrizione dell'invenzione

Come già accennato, costituiscono oggetto della presente invenzione la forma α , la forma β e la forma γ dell'antibiotico conosciuto come rifaximina (INN), processi per la loro preparazione ed il loro utilizzo nella produzione di specialità medicinali per via orale o topica.

Un processo oggetto della presente invenzione consiste nel far reagire un equivalente molare di rifamicina O con un eccesso di 2-amino-4-metilpiridina, preferibilmente da 2,0 a 3,5 equivalenti molari, in una miscela solvente costituita da acqua ed alcool etilico in rapporti volumetrici compresi tra 1:1 e 2:1, per un periodo di tempo compreso tra 2 e 8 ore ad una

temperatura compresa tra 40°C e 60°C.

Al termine della reazione si raffredda a temperatura ambiente e si aggiunge alla massa di reazione una soluzione di acido ascorbico in una miscela di acqua, alcool etilico e acido cloridrico acquoso concentrato, sotto energica agitazione, per ridurre la modesta quantità di rifaximina ossidata che si forma durante la reazione, e infine si aggiusta il pH a circa 2,0 mediante ulteriore aggiunta di soluzione acquosa concentrata di acido cloridrico, per meglio eliminare l'eccesso di 2-amino-4-metilpiridina usata nella reazione. La sospensione viene filtrata ed il solido ottenuto viene lavato con la stessa miscela solvente acqua/alcool etilico usata nella reazione. Tale semilavorato viene chiamato "rifaximina grezza".

La rifaximina grezza può essere direttamente sottoposta alla successiva fase di purificazione. In alternativa, nel caso in cui si prevedano lunghi periodi di conservazione del semilavorato, la rifaximina grezza può essere essiccata sotto vuoto a temperatura inferiore a 65°C per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore, tale semilavorato è chiamato "rifaximina grezza essiccata".

La rifaximina grezza e/o la rifaximina grezza essiccata così ottenute sono purificate sciogliendole in alcool etilico ad una temperatura compresa tra 45°C e 65°C e facendole cristallizzare per aggiunta di acqua, preferibilmente in quantità ponderali comprese tra 15% e 70% rispetto alla quantità in peso dell'alcool etilico usato per la dissoluzione, e mantenendo la sospensione ottenuta ad una temperatura compresa tra 50°C e 0°C sotto agitazione in un periodo di tempo compreso tra 4 e 36 ore.

La sospensione viene filtrata ed il solido ottenuto viene lavato con acqua e sottoposto ad essiccamento sotto vuoto o in condizioni di pressione

normale, in presenza o meno di un agente essiccante, ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 105°C per un periodo di tempo compreso tra 2 e 72 ore .

L'ottenimento delle forme α , β e γ dipende dalle condizioni di cristallizzazione adottate. In particolare si sono rivelati critici la composizione della miscela solvente da cui si ottiene la cristallizzazione, la temperatura a cui si mantiene la miscela di reazione dopo la cristallizzazione ed il tempo per il quale si mantiene a quella temperatura.

Più precisamente, la rifaximina γ si ottiene quando la soluzione viene portata ad una temperatura compresa tra 28°C e 32°C per far iniziare la precipitazione e la sospensione ottenuta viene ulteriormente raffreddata a 0°C e mantenuta a questa temperatura per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore.

La sospensione viene filtrata, il solido viene lavato con acqua demineralizzata ed essiccato fino ad un contenuto in acqua compreso tra 1,0% e 2,0%.

Le rifaximine α e β si ottengono quando la temperatura viene prima portata ad un valore compreso tra 28°C e 32°C per far iniziare la cristallizzazione, quindi la sospensione viene portata ad una temperatura compresa tra 40°C e 50°C e mantenuta a questo valore per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore; quindi si raffredda velocemente sino a 0°C, in un tempo compreso fra 15 minuti e un'ora, si filtra la sospensione, si lava il solido con acqua e si passa all'essiccamento.

La fase di essiccamento riveste un ruolo importante nell'ottenimento delle forme polimorfe α e β della rifaximina e deve essere monitorato con un opportuno metodo idoneo al dosaggio dell'acqua, quale ad esempio il metodo

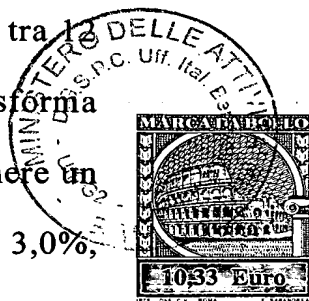
di Karl Fischer, per controllare la quantità di acqua residua presente nel prodotto in essiccamento.

L'ottenimento della rifaximina α o della rifaximina β durante l'essiccamento dipende infatti dal contenuto residuo finale di acqua, superiore o inferiore al 4,5%, e non dalle condizioni sperimentali di pressione e temperatura in cui questo limite critico di percentuale di acqua viene raggiunto. Le due forme polimorfe, con maggiore o minor contenuto in acqua, possono essere infatti ottenute per essiccamento sia sotto vuoto che a pressione atmosferica, sia a temperatura ambiente che ad alte temperature, sia in presenza che in assenza di agenti essiccanti, purché l'essiccamento venga protratto per il tempo necessario affinché venga raggiunta la percentuale di acqua caratteristica per ciascuna forma polimorfa.

La forma polimorfa β viene ottenuta quando l'essiccamento del prodotto cristallizzato e lavato con acqua viene interrotto a valori di acqua superiori al 4,5%, misurati con il metodo di Karl Fischer, preferibilmente compresi tra il 5,0% ed il 6,0%, mentre proseguendo l'essiccamento a valori inferiori al 4,5%, preferibilmente compresi tra 2,0% e 3,0%, viene ottenuta la forma polimorfa α .

Sia la forma γ che le forme α e β della rifaximina sono igroscopiche, assorbono in modo reversibile acqua nel tempo in presenza di opportune condizioni di pressione e di umidità nell'ambiente e sono suscettibili di trasformazione da una forma nell'altra.

La forma polimorfa α , tenuta per un periodo di tempo compreso tra 12 e 48 ore in un ambiente con umidità relativa superiore al 50% si trasforma nella forma polimorfa β , che a sua volta, per essiccamento fino ad ottenere un tenore in acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%,



si trasforma nella forma polimorfa α .

Un altro tipo di transizione che avviene è tra la forma γ e le forme α e β , che si verifica in funzione delle temperature mantenute durante la fase di precipitazione della rifaximina.

In particolare la forma γ si trasforma nelle forme α o β mantenendo per un periodo prolungato di tempo, preferibilmente compreso tra 6 e 36 ore, a temperatura compresa tra 38°C e 50°C e sotto energica agitazione, una sospensione dalla forma γ della rifaximina in una miscela solvente alcool etilico/acqua 7:3 (V/V).

Dopo filtrazione e lavaggio con acqua demineralizzata, l'essiccamento fino ad un contenuto in acqua superiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 5,0% e 6,0%, fornisce la forma polimorfa β , mentre il proseguimento dell'essiccamento fino ad un contenuto in acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%, fornisce la forma α .

Le rifaximine α e β si possono trasformare a loro volta nella rifaximina γ disciogliendole in alcool etilico e trattando la soluzione risultante come descritto in precedenza per la preparazione della forma γ .

Queste transizioni da una forma all'altra risultano molto importanti nell'ambito dell'invenzione, in quanto possono costituire un metodo di produzione alternativo per ottenere la forma desiderata ai fini della produzione delle specialità medicinali. Pertanto, sia il processo che permette di trasformare in modo industrialmente valido la rifaximina γ in rifaximina α o β , sia il processo che permette di trasformare in modo industrialmente valido la rifaximina α o β in rifaximina γ , sia il processo che permette di trasformare in modo industrialmente valido la rifaximina α in rifaximina β

oppure viceversa la rifaximina β in rifaximina α , costituiscono parte importante dell'invenzione.

Il processo riguardante la trasformazione della rifaximina γ in rifaximina α o rifaximina β consiste nel sospendere la rifaximina γ in una miscela solvente costituita da alcool etilico/acqua nel rapporto volumetrico 7:3, nel riscaldare la sospensione fino ad una temperatura compresa tra 38°C e 50°C e nel mantenerla a questa temperatura sotto energica agitazione per un periodo di tempo compreso tra 6 e 36 ore. La sospensione viene quindi filtrata, il solido viene lavato con acqua ed essiccato ottenendo la forma polimorfa β quando l'essiccamento viene proseguito fino ad una percentuale di acqua compresa tra il 5,0% ed il 6,0% misurata con il metodo di Karl Fischer, e la forma polimorfa α quando l'essiccamento viene proseguito fino ad ottenere una percentuale di acqua compresa tra il 2,0% ed il 3,0%.

Il processo per ottenere la forma γ a partire da rifaximina α oppure β consiste nello sciogliere sotto agitazione, a temperatura compresa tra 50°C e 60°C, la forma α o β in alcool etilico, nell'aggiungere acqua demineralizzata fino a raggiungere un rapporto volumetrico alcool etilico/acqua 7:3, nel raffreddare la soluzione sotto energica agitazione a 30°C, nel raffreddare l'abbondante precipitato a 0°C e nel mantenere la sospensione sotto agitazione a 0°C per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore. La sospensione viene quindi filtrata, il solido viene lavato con acqua ed essiccato fino ad una percentuale di acqua inferiore al 2,0% ottenendo la rifaximina γ .

Il processo riguardante la trasformazione della forma α in quella β consiste nel tenere la rifaximina α , allo stato di polvere, in un ambiente con un tasso di umidità relativa superiore al 50% per un periodo di tempo

necessario, generalmente compreso tra 12 e 48 ore, per ottenere un contenuto in acqua nella polvere superiore al 4,5%.

Il processo riguardante la trasformazione della forma β in quella α consiste nel sottoporre la polvere di rifaximina β ad un processo di essiccamento sotto vuoto o in condizioni di pressione normale, in presenza o meno di un agente essiccante, ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 105°C, per un periodo di tempo compreso tra 2 e 72 ore, per ottenere un contenuto in acqua nella polvere inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%.

Da quanto sopra esposto consegue che nella fase di conservazione del prodotto deve essere adottata una cura particolare affinché le condizioni ambientali non alterino il contenuto in acqua del prodotto, conservando il prodotto in ambienti a umidità controllata oppure in contenitori chiusi che non permettano in modo significativo lo scambio di acqua con l'ambiente esterno.

Il polimorfo denominato rifaximina α è caratterizzato da un contenuto in acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0% e da un diffrattogramma di polveri ai raggi X (riportato in figura 1) che presenta picchi ai valori di angoli di diffrazione 2θ di 6,6°; 7,4°; 7,9°; 8,8°; 10,5°; 11,1°; 11,8°; 12,9°; 17,6°; 18,5°; 19,7°; 21,0°; 21,4°; 22,1°. Il polimorfo denominato rifaximina β è caratterizzato da un contenuto in acqua superiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 5,0% e 6,0% e da un diffrattogramma di polveri ai raggi X (riportato in figura 2) che presenta picchi ai valori di angoli di diffrazione 2θ di 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.

Il polimorfo denominato rifaximina γ è caratterizzato da un

diffrattogramma di polveri ai raggi X molto più povero a causa della ridotta cristallinità; i picchi significativi sono ai valori di angoli di diffrazione 2θ di $5,0^\circ$; $7,1^\circ$; $8,4^\circ$ come riportato in figura 3.

I diffattogrammi sono stati effettuati con lo strumento Philips X'Pert con geometria Bragg-Brentano e con le seguenti condizioni di lavoro:

Tubo raggi X: **Rame**

Radiazione usata: **K (α_1), K (α_2)**

Tensione e corrente del generatore: **KV 40, mA 40**

Monocromatore: **Grafite**

Step size: **0,02**

Tempo per step: **1,25 sec.**

Valore angolare di 2θ iniziale e finale: **$3,0^\circ+30,0^\circ$**

La determinazione del contenuto di acqua presente nei campioni analizzati è sempre stata effettuata usando il metodo di Karl Fischer.

Le forme α , β e γ possono essere vantaggiosamente usate nella preparazione di specialità medicinali ad attività antibiotica, contenenti rifaximina, per uso sia orale sia topico. Le specialità medicinali per uso orale contengono la rifaximina α o β o γ insieme ai normali eccipienti quali diluenti, come mannitolo, lattosio e sorbitolo; leganti, come amidi, gelatine, zuccheri, derivati della cellulosa, gomme naturali e polivinilpirrolidone; lubrificanti, come talco, stearati, olii vegetali idrogenati, polietilenglicole e biossido di silicio colloidale; disintegranti, come amidi, cellulose, alginati, gomme e polimeri reticolati; agenti coloranti, aromatizzanti e dolcificanti.

Tutte le formulazioni solide somministrabili per via orale possono essere usate nell'ambito della presente invenzione, ad esempio compresse



rivestite e non rivestite, capsule di gelatina dura e molle, confetti, pasticche, cialde, granulati e polveri in bustina sigillata.

Le specialità medicinali per uso topico contengono la rifaximina α o β o γ insieme ai normali eccipienti quali petrolato bianco, cera bianca, lanolina e suoi derivati, alcool stearilico, glicole propilenico, sodio lauril solfato, eteri degli alcoli grassi poliossietilenici, esteri degli acidi grassi poliossietilenici, sorbitan monostearato, gliceril monostearato, propilenglicole monostearato, polietilenglicoli, metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, sodio carbossimetilcellulosa, silicato colloidale di alluminio e magnesio, alginato sodico.

Nell'ambito della presente invenzione si possono usare tutte le formulazioni topiche, ad esempio gli unguenti, le pomate, le creme, i gel e le lozioni.

L'invenzione viene di seguito illustrata da alcuni esempi che non debbono essere considerati come limitativi dell'invenzione: da quanto descritto risulta infatti chiaro che le forme α , β e γ possono essere ottenute combinando opportunamente tra di loro le condizioni di cristallizzazione e di essiccamento sopra riportate.

Esempio 1

Preparazione di rifaximina grezza e rifaximina grezza essiccata

In un pallone a tre colli, munito di agitatore meccanico, termometro e refrigerante a ricadere si caricano nell'ordine, a temperatura ambiente, 120 ml di acqua demineralizzata, 96 ml di alcool etilico, 63,5 g di rifamicina O e 27,2 g di 2-amino-4-metilpiridina. Finito il carico si scalda a $47 \pm 3^\circ\text{C}$, si mantiene sotto agitazione a questa temperatura per 5 ore, quindi si raffredda a $20 \pm 3^\circ\text{C}$ e si aggiunge, in 30 minuti, una miscela, preparata a parte, costituita da 9 ml di acqua

demineralizzata, 12,6 ml di alcool etilico, 1,68 g di acido ascorbico e 9,28 g di acido cloridrico acquoso concentrato. Finita l'aggiunta si tiene in agitazione, ad una temperatura interna di $20 \pm 3^\circ\text{C}$, per 30 minuti, quindi si gocciolano, alla stessa temperatura, 7,72 g di acido cloridrico concentrato fino a pH 2,0.

A fine aggiunta si mantiene in agitazione, sempre a temperatura interna di 20°C , per 30 minuti, quindi si filtra e si lava il precipitato utilizzando una miscela costituita da 32 ml di acqua demineralizzata e 25 ml di alcool etilico. La "rifaximina grezza" così ottenuta (89,2 g) viene essiccata sotto vuoto a temperatura ambiente per 12 ore ottenendo 64,4 g di "rifaximina grezza essiccata" che presenta un contenuto in acqua pari al 5,6% ed un diffrattogramma che corrisponde alla forma polimorfa β . Per ulteriore essiccamento sotto vuoto fino a peso costante il prodotto fornisce 62,2 g di rifaximina grezza essiccata con un contenuto in acqua pari al 2,2%, il cui diffrattogramma corrisponde alla forma polimorfa α .

Il prodotto è igroscopico e la forma polimorfa acquisita è reversibile: la forma polimorfa α assorbe acqua dall'umidità atmosferica fino a raggiungere, in funzione dell'umidità relativa e del tempo di esposizione, un contenuto in acqua superiore al 4,5% e a trasformarsi nella forma polimorfa β che a sua volta, per essiccamento perde parte dell'acqua trasformandosi nella forma polimorfa α con un contenuto in acqua compreso tra 2,0% e 3,0%.

Esempio 2

Preparazione di rifaximina γ

In un pallone a tre colli, munito di agitatore meccanico, termometro e refrigerante a ricadere vengono caricati a temperatura ambiente 163 ml di alcool etilico e 62,2 g di rifaximina grezza essiccata. La sospensione viene

scaldata a $57\pm 3^{\circ}\text{C}$ sotto agitazione fino a dissoluzione completa del solido e a questa temperatura vi si aggiungono in 30 minuti 70 ml di acqua demineralizzata. Finita l'aggiunta, la temperatura viene portata a 30°C in 40 minuti e mantenuta a questo valore fino ad abbondante cristallizzazione, quindi la temperatura viene ulteriormente abbassata a 0°C in 2 ore e mantenuta a tale valore per 6 ore. La sospensione viene allora filtrata ed il pannello viene lavato con 180 g di acqua demineralizzata.

Dopo essiccamento sotto vuoto a temperatura ambiente fino a peso costante si ottengono 52,7 g di rifaximina γ pura che presenta un contenuto in acqua pari all'1,5%.

La forma γ è caratterizzata da un diffrattogramma di polveri ai raggi X con picchi significativi ai valori di angoli di diffrazione 2θ di $5,0^{\circ}$; $7,1^{\circ}$; $8,4^{\circ}$.

Esempio 3

Preparazione di rifaximina α

In un pallone a tre colli munito di refrigerante a ricadere, termometro ed agitatore meccanico vengono caricati a temperatura ambiente 62,2 g di rifaximina grezza essiccata e 163 ml di alcool etilico. La sospensione viene scaldata a $57\pm 3^{\circ}\text{C}$ fino a dissoluzione completa del solido e quindi vengono aggiunti in 30 minuti a questa temperatura 70 ml di acqua demineralizzata. Finita l'aggiunta la temperatura viene portata a 30°C in 40 minuti e viene mantenuta a questo valore fino ad abbondante cristallizzazione. La temperatura della sospensione viene quindi portata a circa 40°C e mantenuta a questo valore sotto agitazione per 20 ore; quindi la temperatura viene portata in 30 minuti a 0°C e la sospensione viene immediatamente filtrata. Il pannello viene lavato con 180 ml di acqua demineralizzata ed essiccato sotto vuoto a

temperatura ambiente fino a peso costante; si ottengono 51,9 g di rifaximina forma α con un contenuto in acqua pari al 2,5% e un diffrattogramma di polveri ai raggi X che presenta picchi a valori di angoli 2θ di $6,6^\circ$; $7,4^\circ$; $7,9^\circ$; $8,8^\circ$; $10,5^\circ$; $11,1^\circ$; $11,8^\circ$; $12,9^\circ$; $17,6^\circ$; $18,5^\circ$; $19,7^\circ$; $21,0^\circ$; $21,4^\circ$; $22,1^\circ$.

Esempio 4

Preparazione di rifaximina α

In un pallone a tre colli munito di refrigerante a ricadere, termometro ed agitatore meccanico vengono caricati a temperatura ambiente 89,2 g di rifaximina grezza e 170 ml di alcool etilico, quindi la sospensione viene scaldata a $57 \pm 3^\circ\text{C}$ fino a dissoluzione completa del solido. La temperatura viene portata a 50°C e quindi vengono aggiunti in 30 minuti a questa temperatura 51,7 ml di acqua demineralizzata. Finita l'aggiunta la temperatura viene portata a 30°C in un'ora e la sospensione viene mantenuta a questa temperatura per 30 minuti ottenendo un'abbondante cristallizzazione. La temperatura della sospensione viene portata a 40°C e mantenuta a questo valore sotto agitazione per 20 ore e quindi ulteriormente abbassata in 30 minuti a 0°C dopo di che la sospensione viene immediatamente filtrata. Il pannello viene lavato con 240 ml di acqua demineralizzata ed essiccato sotto vuoto a 65°C fino a peso costante ottenendo 46,7 g di rifaximina α con un contenuto in acqua pari al 2,5%.

Esempio 5

Preparazione della rifaximina α

L'esempio 3 viene ripetuto aumentando a 50°C la temperatura a cui viene mantenuta la sospensione e riducendo a 7 ore il tempo in cui la sospensione viene mantenuta a questa temperatura. Il prodotto ottenuto è uguale a quello dell'esempio 3.



Esempio 6**Preparazione della rifaximina β**

La cristallizzazione della rifaximina grezza essiccata viene eseguita secondo le modalità descritte nell'esempio 3. L'essiccamento sotto vuoto a temperatura ambiente viene monitorato con il metodo di Karl Fischer e interrotto quando il tenore in acqua raggiunge il 5,0%: si ottengono 52,6 g di rifaximina β caratterizzata da un diffrattogramma di polveri ai raggi X che presenta picchi a valori di angoli 2θ di 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.

Esempio 7**Preparazione della rifaximina α partendo dalla rifaximina γ**

5 Grammi di rifaximina γ vengono sospesi in una miscela costituita da 13 ml di alcool etilico e 5,6 ml di acqua e la sospensione viene riscaldata a 40°C per 24 ore sotto agitazione in un pallone da 50 ml munito di refrigerante, termometro ed agitatore meccanico. La sospensione viene quindi filtrata ed il solido viene lavato con acqua e poi essiccato sotto vuoto a temperatura ambiente fino a peso costante. Si ottengono 4 g di rifaximina che mostra un diffrattogramma delle polveri ai raggi X corrispondente a quello della forma polimorfa α ed un contenuto in acqua pari al 2,6%.

Esempio 8**Preparazione della rifaximina γ partendo dalla rifaximina α**

In un pallone a tre colli da 250 ml munito di refrigerante a ricadere, termometro ed agitatore meccanico vengono caricati 52,4 ml di alcool etilico e 15 g di forma α della rifaximina; la sospensione viene riscaldata sotto agitazione alla temperatura di 50°C fino a completa dissoluzione del solido.

La soluzione limpida viene addizionata sotto agitazione di 22,5 ml di acqua in 30 minuti, raffreddata a 30°C e mantenuta a questa temperatura per 30 minuti. La sospensione formatasi viene raffreddata a 0°C sotto energica agitazione e mantenuta a questa temperatura per 6 ore. Dopo questo periodo di tempo una porzione della sospensione viene prelevata, filtrata, lavata con acqua demineralizzata ed essiccata sotto vuoto a 30°C fino a peso costante.

Il prodotto così ottenuto, 3,7 g, mostra un diffrattogramma compatibile con quello della forma γ ed un contenuto in acqua pari all'1,7%.

La restante parte della sospensione viene mantenuta sotto energica agitazione a 0°C per altre 18 ore e quindi viene filtrata, lavata con acqua demineralizzata ed essiccata sotto vuoto a 30°C fino a peso costante. Si ottengono 9 g di prodotto che mostra un diffrattogramma compatibile con quello della forma γ ed un contenuto in acqua pari all'1,6%.

Esempio 9

Preparazione della rifaximina α partendo dalla rifaximina β

5 Grammi di rifaximina β aventi un contenuto in acqua pari al 5,0% vengono sottoposti ad essiccamento sotto vuoto a +30°C per 8 ore ottenendo 4,85 g di rifaximina α con un contenuto in acqua pari al 2,3%.

Esempio 10

Preparazione della rifaximina β partendo dalla rifaximina α

5 Grammi di rifaximina α aventi un contenuto in acqua pari al 2,5% vengono mantenuti per 40 ore in un'atmosfera contenente un'umidità relativa pari al 56% prodotta da una soluzione satura acquosa di nitrato di calcio tetraidrato. Dopo questo tempo si sono ottenuti 5,17 g di rifaximina β con un contenuto in acqua pari al 5,9%.

RIVENDICAZIONI

1. Polimorfo dell'antibiotico rifaximina denominato rifaximina α caratterizzato da un contenuto in acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%, e da un diffrattogramma di polveri ai raggi X che presenta picchi ai valori di angoli di diffrazione 2θ di 6,6°; 7,4°; 7,9°; 8,8°; 10,5°; 11,1°; 11,8°; 12,9°; 17,6°; 18,5°; 19,7°; 21,0°; 21,4°; 22,1°.
2. Polimorfo dell'antibiotico rifaximina denominato rifaximina β caratterizzato da un contenuto in acqua superiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 5,0% e 6,0%, e da un diffrattogramma di polveri ai raggi X che presenta picchi ai valori di angoli di diffrazioni 2θ di 5,4°; 6,4°; 7,0°; 7,8°; 9,0°; 10,4°; 13,1°; 14,4°; 17,1°; 17,9°; 18,3°; 20,9°.
3. Polimorfo dell'antibiotico rifaximina denominato rifaximina γ caratterizzato da un contenuto in acqua compreso fra 1 e 2%, e da un diffrattogramma di polveri ai raggi X con un profilo prevalentemente amorfo e pochi picchi significativi ai valori di angoli di diffrazione 2θ di 5,0°; 7,1°; 8,4°.
4. Processo per la produzione delle rifaximine α , β e γ , caratterizzato dal fatto che si fa reagire un equivalente molare di rifamicina O con un eccesso di 2-amino-4-metilpiridina (preferibilmente da 2,0 a 3,5 equivalenti molar) in una miscela solvente costituita da acqua ed alcool etilico in rapporti volumetrici compresi tra 1:1 e 2:1 per un periodo di tempo compreso tra 2 e 8 ore ad una temperatura compresa tra 40°C e 60°C, si tratta a temperatura ambiente la massa di reazione con una soluzione di acido ascorbico in una miscela di acqua, alcool etilico ed acido cloridrico acquoso concentrato, si porta la massa di reazione a pH 2,0 con una soluzione acquosa concentrata di acido cloridrico, si filtra la sospensione, si lava il solido ottenuto con la stessa miscela solvente

acqua/alcool etilico usata nella reazione, si purifica la rifaximina grezza così ottenuta sciogliendola in alcool etilico ad una temperatura compresa tra 45°C e 65°C, si provoca la precipitazione aggiungendo acqua, preferibilmente in quantità ponderali comprese tra il 15% ed il 70% rispetto alla quantità in peso di alcool etilico usato per la dissoluzione, si abbassa la temperatura della sospensione a valori compresi tra 50°C e 0°C sotto agitazione in un periodo di tempo compreso tra 4 e 36 ore, infine si filtra la sospensione, si lava con acqua il solido ottenuto e lo si sottopone ad essiccamento sotto vuoto o in condizioni di pressione normale, in presenza o meno di un agente essiccante, ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 105°C, per un periodo di tempo compreso tra 2 e 72 ore.

5. Processo secondo la rivendicazione 4 per la produzione della rifaximina α caratterizzato dal fatto che dopo l'aggiunta di acqua alla soluzione etanolica della rifaximina grezza la temperatura viene abbassata ad un valore compreso tra 28°C e 32°C per far iniziare la cristallizzazione, la sospensione così ottenuta viene mantenuta tra 40°C e 50°C sotto agitazione per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore, quindi viene raffreddata, in un periodo di tempo compreso tra 15 minuti ed un'ora, a 0°C prima di essere filtrata, e che l'essiccamento del solido ottenuto viene protratto fino a un contenuto d'acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%.

6. Processo secondo la rivendicazione 4 per la produzione della rifaximina β caratterizzato dal fatto che dopo l'aggiunta di acqua alla soluzione etanolica della rifaximina grezza la temperatura viene abbassata ad un valore compreso tra 28°C e 32°C per far iniziare la cristallizzazione, la sospensione così ottenuta viene mantenuta tra 40°C e 50°C sotto agitazione per un periodo di



tempo compreso tra 6 e 24 ore, quindi raffreddata in un periodo di tempo compreso tra 15 minuti e un'ora a 0°C prima di essere filtrata, e che l'essiccamento del solido ottenuto viene protratto fino a un contenuto d'acqua superiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 5,0% e 6,0%.

7. Processo secondo la rivendicazione 4 per la produzione di rifaximina γ caratterizzato dal fatto che dopo l'aggiunta di acqua alla soluzione etanolica della rifaximina grezza la temperatura viene abbassata ad un valore compreso tra 28°C e 32°C per far iniziare la cristallizzazione, la sospensione così ottenuta viene portata a circa 0°C e mantenuta a questa temperatura, sotto agitazione, per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore prima di essere filtrata, e che l'essiccamento del solido ottenuto viene protratto fino ad un contenuto in acqua compreso tra 1,0% e 2,0%.

8. Processo per la produzione della rifaximina α , caratterizzato dal fatto che si sospende la rifaximina γ in una miscela solvente costituita da alcool etilico/acqua nel rapporto volumetrico 7:3, si riscalda la sospensione ad una temperatura compresa tra 38°C e 50°C e la si mantiene a questa temperatura, sotto agitazione, per un periodo di tempo compreso tra 6 e 36 ore, si filtra la sospensione, si lava il solido ottenuto con acqua e lo si essicca fino ad un contenuto in acqua inferiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 2,0% e 3,0%.

9. Processo per la produzione della rifaximina β , caratterizzato dal fatto che si sospende la rifaximina γ in una miscela solvente costituita da alcool etilico/acqua nel rapporto volumetrico 7:3, si riscalda la sospensione ad una temperatura compresa tra 38°C e 50°C e la si mantiene a questa temperatura, sotto agitazione, per un periodo di tempo compreso tra 6 e 36 ore prima di filtrarla, si lava il solido ottenuto con acqua e lo si essicca fino ad un contenuto

in acqua superiore al 4,5%, preferibilmente compreso tra 5,0% e 6,0%.

10. Processo per la produzione di rifaximina γ , caratterizzato dal fatto che si scioglie la rifaximina α o β in alcool etilico ad una temperatura compresa tra 50°C e 60°C, si aggiunge acqua demineralizzata fino a raggiungere un rapporto volumetrico alcool etilico/acqua pari a 7:3, si raffredda sotto energica agitazione la soluzione fino a 30°C e quindi la sospensione ottenuta fino a 0°C, si mantiene la sospensione a questa temperatura per un periodo di tempo compreso tra 6 e 24 ore prima di filtrarla, si lava il solido ottenuto con acqua e lo si essicca fino ad un contenuto in acqua inferiore al 2,0%.
11. Processo per la produzione di rifaximina β , caratterizzato dal fatto che si tiene la rifaximina α in un ambiente con un tasso di umidità relativa superiore al 50% per un periodo di tempo compreso tra 12 e 48 ore.
12. Processo per la produzione di rifaximina α caratterizzato dal fatto che si essicca la rifaximina β a pressione atmosferica, oppure sotto vuoto, oppure in presenza di un agente essiccante, ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 105°C, per un periodo di tempo compreso tra 2 e 72 ore.
13. Uso della rifaximina α nella preparazione di specialità medicinali per uso orale ad azione antibiotica insieme ai normali eccipienti quali diluenti, leganti, lubrificanti, disintegranti, coloranti, aromatizzanti e dolcificanti.
14. Uso della rifaximina β nella preparazione di specialità medicinali per uso orale ad azione antibiotica insieme ai normali eccipienti quali diluenti, leganti, lubrificanti, disintegranti, coloranti, aromatizzanti e dolcificanti.
15. Uso della rifaximina γ nella preparazione di specialità medicinali per uso orale ad azione antibiotica insieme ai normali eccipienti quali diluenti, leganti, lubrificanti, disintegranti, coloranti, aromatizzanti e dolcificanti.

16. Uso secondo ciascuna delle rivendicazioni da 13 a 15 caratterizzato dal fatto che le formulazioni per uso orale sono scelte tra le compresse, rivestite e non rivestite, le capsule, di gelatina dura e molle, i confetti, le pasticche, le cialde, i granulati e le polveri in bustina sigillata.

17. Uso della rifaximina α nella preparazione di specialità medicinali ad azione antibiotica per uso topico.

18. Uso della rifaximina β nella preparazione di specialità medicinali ad azione antibiotica per uso topico.

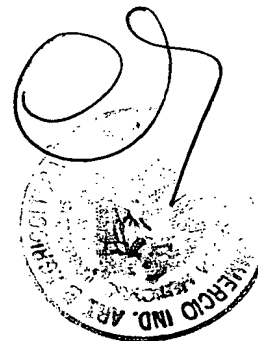
19. Uso della rifaximina γ nella preparazione di specialità medicinali ad azione antibiotica per uso topico.

20. Uso secondo ciascuna delle rivendicazioni da 17 a 19 caratterizzato dal fatto che le formulazioni per uso topico sono scelte tra gli unguenti, le pomate, le creme, i gel e le lozioni.

Milano, 7 novembre 2003

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti



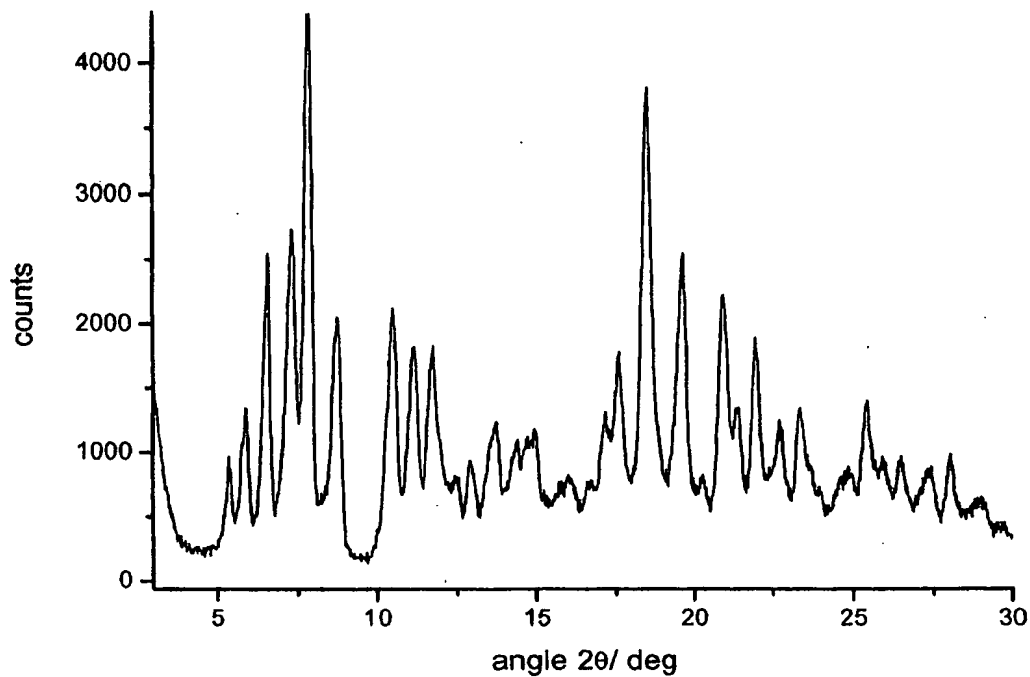
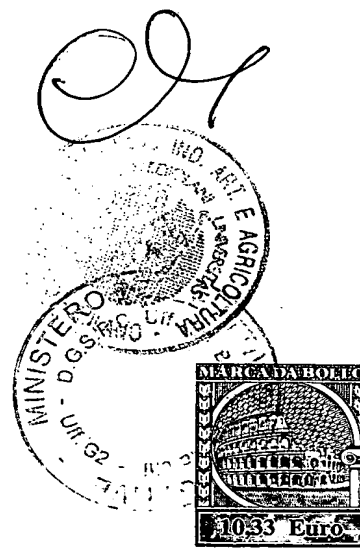


FIGURA 1

MI 2003/002144

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti



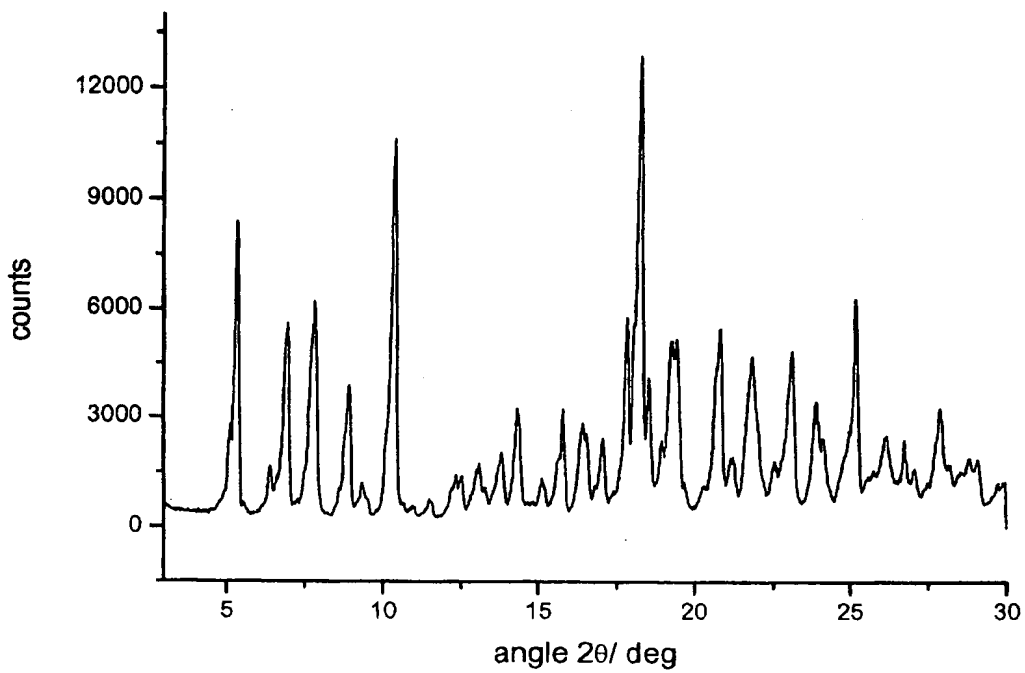
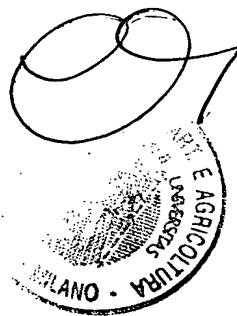


FIGURA 2

MI 20034002144

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti



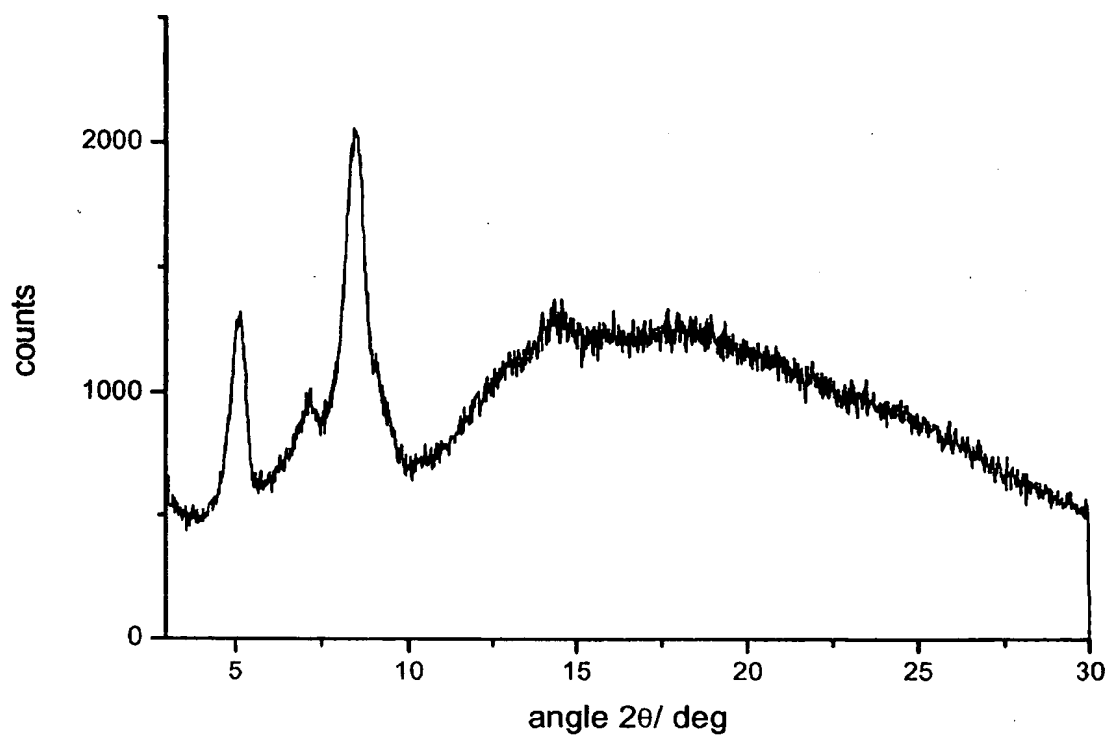


FIGURA 3

MI 2003 002144

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti

